

氚标记小牛胸腺DNA在大鼠和犬体内的药动学研究

杨硕晔^{1*}, 陈西敬²(1.河南工业大学生物工程学院, 郑州 450001; 2.中国药科大学药物代谢动力学研究中心, 南京 210009)

中图分类号 R965;R751.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0793-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.09

摘要 目的:研究氚标记小牛胸腺DNA(³H-小牛胸腺DNA)在大鼠和Beagle犬体内的药动学特征。方法:采用氘水交换法制备³H-小牛胸腺DNA。取大鼠尾静脉注射高、中、低剂量(15、5、1.67 mg/kg, n=5)的³H-小牛胸腺DNA, 中、高剂量组大鼠连续给药7 d(第1、7天给予³H-小牛胸腺DNA, 其余时间给予未标记小牛胸腺DNA), 低剂量大鼠仅单次给药;另取犬前肢静脉注射高、中、低剂量(1.5、0.5、0.167 mg/kg, n=3)的³H-小牛胸腺DNA, 中剂量犬连续给药7 d, 低、高剂量犬仅单次给药。分别于第1、7天给药后0.033、0.25、1、2、4、6、8、12、24 h取血, 分离血浆后加入闪烁液并使用液闪计数仪分析, 以WinNonlin软件计算药动学参数。结果:高、中、低剂量³H-小牛胸腺DNA在大鼠体内的药动学参数分别为:单次给药的AUC_{0-24h}为(11 742±2 245)、(3 571±851)、(727±202) ng·Eq·h/g, t_{1/2}为(21.4±5.08)、(13±6.0)、(6.8±1.76) h;重复给药高、中剂量的AUC_{0-24h}为(5 706±1 009)、(7 601±1 861) ng·Eq·h/g, t_{1/2}为(16.0±10.13)、(9±2.7) h。高、中、低剂量³H-小牛胸腺DNA在犬体内的药动学参数分别为:单次给药的AUC_{0-24h}为(4 444±999)、(2 719±139)、(501±101) ng·Eq·h/g, t_{1/2}为(17.6±7.57)、(14.0±1.76)、(16.4±2.39) h;重复给药中剂量的AUC_{0-24h}为(3 073±200) ng·Eq·h/g, t_{1/2}为(20.6±6.62) h。结论:³H-小牛胸腺DNA在大鼠与Beagle犬体内单次给药和重复给药均可被快速消除。

关键词 氚标记小牛胸腺DNA; 大鼠; Beagle犬; 药动学

Pharmacokinetics Study of Tritium-labeled Calf Thymus DNA in Rats and Dogs

YANG Shuo-ye¹, CHEN Xi-jing² (1.College of Bioengineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China; 2.Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetic characteristics of tritium-labeled calf thymus DNA (³H-ctDNA) in rats and Beagle dogs. METHODS: Isotope exchange method was used to synthesize ³H-ctDNA. The rats were given high-dose, medium-dose and low-dose of ³H-ctDNA via tail vein injection (15, 5, 1.67 mg/kg, n=5); high-dose and medium-dose groups were given ³H-ctDNA for consecutive 7 days (injecting with ³H-ctDNA on first and seventh day and non-labeled calf thymus DNA on other days) while low-dose group was given ³H-ctDNA just once. Dogs were given high-dose, medium-dose and low-dose of ³H-ctDNA via forelimb vein (1.5, 0.5, 0.167 mg/kg, n=3); medium-dose group was given ³H-ctDNA for consecutive 7 days while other two groups were given ³H-ctDNA just once. The blood samples were collected 0.033 h, 0.25 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h and 24 h after medication on first and seventh day, respectively. Scintillation solution was added into samples after separating plasma, and then analyzed with scintillation count. The pharmacokinetic parameters were estimated by using WinNonlin software. RESULTS: Pharmacokinetic parameters of high-dose, medium-dose and low-dose of ³H-ctDNA in rats were as follows: in single dose, AUC_{0-24h} were (11 742±2 245) ng·Eq·h/g, (3 571±851) ng·Eq·h/g and (727±202) ng·Eq·h/g, t_{1/2} were (21.4±5.08) h, (13±6.0) h and (6.8±1.76) h; in multiple dose, AUC_{0-24h} of high-dose and medium-dose were (5 706±1 009) ng·Eq·h/g and (7 601±1 861) ng·Eq·h/g, t_{1/2} were (16.0±10.13) h and (9±2.7) h. Pharmacokinetic parameters of high-dose, medium-dose and low-dose of ³H-ctDNA in Beagle dogs were as follows: in single dose, AUC_{0-24h} were (4 444±999) ng·Eq·h/g, (2 719±139) ng·Eq·h/g and (501±101) ng·Eq·h/g, t_{1/2} were (17.6±7.57) h, (14.0±1.76) h and (16.4±2.39) h; in multiple dose, AUC_{0-24h} of medium-dose were (3 073±200) ng·Eq·h/g, t_{1/2} were (20.6±6.62) h. CONCLUSIONS: Single dose and multiple doses of ³H-ctDNA are rapidly eliminated in rats and Beagle dogs.

KEYWORDS Tritium-labeled calf thymus DNA; Rats; Beagle dogs; Pharmacokinetics

- tastasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275(1): 169.
- [11] Selistre-de-Araujo HS, Pontes CL, Montenegro CF, *et al.* Snake venom disintegrins and cell migration[J]. *Toxins*, 2010, 2(11): 2 606.
- [12] Paolillo M, Russo MA, Serra M, *et al.* Small molecule integrin antagonists in cancer therapy[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(12): 1 439.
- [13] Vivas D, Inga R, Yarlequé A. Potential use of snake venom components in cancer treatment[J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2012, 29(3): 396.

* 讲师, 博士。研究方向: 药剂学与药动学。电话: 0371-67756371。E-mail: yangshuozechaut@163.com

(收稿日期: 2013-07-03 修回日期: 2013-10-24)

小牛胸腺DNA是麻风病血液透析治疗中所使用的吸附材料,可以起到物理性吸附麻风杆菌的作用,以达到净化血液、缓解病情的目的。但是,在使用过程中可能有部分小牛胸腺DNA脱落并进入血液循环系统,从而对患者的健康造成潜在危险,所以有必要考察其药动学性质及消除特征。由于小牛胸腺DNA是由大量核酸分子组成的混合物,没有明确的化学结构与分子质量,具有分子质量大、结构复杂且不确定、易裂解等特性,因此使用常规的检测手段很难考察其药动学特性或在体内进行定量测定。考虑到小牛胸腺DNA的以上特点,本研究采用具有强专属性和高灵敏度的放射性同位素示踪法对其进行测定^[1]。放射性同位素示踪法是一种新型的检测技术,具有灵敏度高、方法简便、定性定量准确、符合生理条件等突出优势,在药物代谢与药代动力学(DMPK)研究中具有不可替代的作用^[1-2]。本文参考相关研究^[3],采用放射性同位素——氚(³H)标记小牛胸腺DNA(³H-小牛胸腺DNA),建立了其在大鼠和Beagle犬体内的药动学分析方法,在此基础上研究了其体内药动学特征。

1 材料

1.1 仪器

CT15RT型离心机(上海天美生化仪器设备工程有限公司);5417R与5810R型低温高速离心机(德国Eppendorf AG公司);Genie-2G-560涡旋仪(美国VWR公司);85-1型恒温磁力搅拌器(金坛市医疗仪器厂);Tri-Carb3110TR型液闪计数器(美国PerkinElmer公司);XG1.D MXD-0.36型真空脉动灭菌器(山东新华医疗仪器有限公司);DYY-8C型电泳仪(北京市六一仪器厂)。

1.2 药品与试剂

小牛胸腺DNA(珠海键帆生物科技有限公司提供,批号:20111116,保存条件:4℃);³H-小牛胸腺DNA(中国科学院应用物理研究所标记制得,批号:20110323,放射性比活度:1.2 mCi/mg,保存条件:4℃);³H液体闪烁液(美国R.J.Harvey仪器公司);ULTIMA Gold系列闪烁液(美国PerkinElmer公司);肝素钠(上海惠生生化试剂有限公司,纯度:99%);葡萄糖注射液(开开援生制药股份有限公司,含量:10 mg/ml);异丙醇(国药集团化学试剂有限公司,纯度:>99%)。

1.3 动物

清洁级SD大鼠,♀♂各半,体质量180~220 g,由军事医学科学院实验动物中心提供,使用许可证号:SCXK(军)2007-004。Beagle犬,♀♂兼有,体质量10~13 kg,由苏州西山中科实验动物中心提供,许可证号:SCXK(苏)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 ³H-小牛胸腺DNA的制备

采用³H与水交换的³H标记方法。取一定量的小牛胸腺DNA,以磷酸缓冲液为溶剂,5%氧化钡/硫酸钡(PdO/BaSO₄)为催化剂,50℃水浴搅拌反应,除不稳定氚并用水溶解后得³H-小牛胸腺DNA。

2.2 放射性检测

取³H-小牛胸腺DNA 5 μl,凝胶板中点样,电泳1 h后将凝胶条带切分为10块,分别对凝胶条带、电泳体系缓冲液、空白凝胶板进行放射性检测。其中,1 μl原始溶液放射性强度为8×10⁵ DPM(DPM:每1 min衰变数),5 μl原始溶液总放射性强度为4×10⁶ DPM(1.8 μCi)。结果,凝胶条带中总放射性强度为3 400 078 DPM,放射性回收率为85%;凝胶条带、电泳

体系缓冲液、空白凝胶板中总放射性强度之和为3 875 078 DPM,总放射性回收率为96.88%。

2.3 溶液的制备与分析

精密称取一定量的小牛胸腺DNA(未标记化合物),与适量的³H-小牛胸腺DNA一起加入至5%葡萄糖溶液中,50℃水浴加热并搅拌至药物完全溶解。为保证混合均匀,给药过程中药液始终处于涡旋状态。待药液配制完成(给药前)和给药操作完成(给药后),立即测定药液的放射性计数率。给药前、后分别定量称取3份药液,每份10 μl,甲醇稀释后取100 μl经液闪计数器分析测定,确定药液最终放射性计数率。

2.4 药动学分析方法验证

2.4.1 样品的处理。样品包括标准曲线样品、质控样品、贮备液样品和受试样品。测定前将样品充分涡旋,取50 μl至闪烁瓶中,加入闪烁液混合均匀,使用液闪计数器测定,确定样品放射性计数率。

2.4.2 线性关系与定量限试验。取不同体积的³H-小牛胸腺DNA溶液与大鼠或犬空白血浆混合,使理论放射性强度分别为15 000、7 500、3 000、1 000、500、150 DPM,依法处理后测定放射性计数率。以放射性计数率(y)为纵坐标、理论放射性强度(x)为横坐标,通过线性回归分析,得大鼠血浆中的回归方程为 $y=1.14x+43.628(r=0.9994)$ 、犬血浆中的回归方程为 $y=34.615x+1.231(r=0.9997)$ 。表明³H-小牛胸腺DNA在大鼠与犬血浆中检测放射性强度的线性范围均为150~15 000 DPM,定量限均为150 DPM,RSD分别为7.50%、5.95%。

2.4.3 精密度试验。在大鼠或犬空白血浆中定量加入³H-小牛胸腺DNA溶液,使放射性强度分别为300、1 500、12 000 DPM,依法处理后测定,同日内测定6次,连续测定3 d,考察日内、日间精密度,结果见表1、表2。

表1 大鼠血浆中精密度试验结果

Tab 1 Results of precision test of ³H-ctDNA in rat plasma

加入量(理论放射性强度),DPM	日内精密度(n=6)		日间精密度(n=3)	
	$\bar{x} \pm s$,DPM	RSD,%	$\bar{x} \pm s$,DPM	RSD,%
300	299.7±13.9	4.7	287.7±18.2	6.3
1 500	1 689.3±81.3	4.8	1 647.6±100.2	6.1
12 000	12 776.2±654.7	5.1	12 598.6±628.3	5.0

表2 犬血浆中精密度试验结果

Tab 2 Results of precision test of ³H-ctDNA in Beagle dog plasma

加入量(理论放射性强度),DPM	日内精密度(n=6)		日间精密度(n=3)	
	$\bar{x} \pm s$,DPM	RSD,%	$\bar{x} \pm s$,DPM	RSD,%
300	290.7±18.0	6.2	290.1±20.9	7.2
1 500	1 438.5±44.8	3.1	1 450.6±55.3	3.8
12 000	11 842.2±196.6	1.7	11 806.6±215.3	1.8

2.4.4 回收率试验。在大鼠或犬空白血浆中定量加入³H-小牛胸腺DNA溶液,使放射性强度分别为300、1 500、12 000 DPM,直接进样测定和依法处理后测定,并与小牛胸腺DNA溶液直接测定所得结果进行比较,计算加样回收率和提取回收率。结果³H-小牛胸腺DNA在大鼠与犬血浆中的放射性强度的加样回收率分别为(89.8±2.7)%、(108.1±4.3)%、(98.8±7.6)%与(95.6±6.2)%、(94.2±2.2)%、(97.3±1.8)%、RSD分别为3.0%、4.0%、7.7%与6.4%、2.4%、1.9%,提取回收率分别为(86.9±4.5)%、(92.3±5.1)%、(90.4±6.6)%、(95.6±6.2)%、(94.2±2.2)%、(97.3±1.8)%、RSD分别为9.5%、7.4%、11.6%

与6.7%、10.9%、8.3%，*n*均为5。

2.4.5 稳定性试验。在大鼠或犬空白血浆中定量加入³H-小牛胸腺DNA溶液，使放射性强度分别为300、12 000 DPM，分别

进行室温（20℃放置约24 h）、冷藏（4℃放置约24 h）、冻融（-20℃反复冻融3次）和长期（-20℃放置约30 d）稳定性试验，结果见表3、表4。

表3 大鼠血浆中稳定性试验结果

Tab 3 Results of stability test of ³H-ctDNA in rat plasma

加入量(理论放射性强度),DPM	室温		冷藏		冻融(<i>n</i> =3)		长期	
	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %
300	302.8 ± 10.4	3.4	300.8 ± 14.4	4.8	305.9 ± 17.0	5.6	294.4 ± 24.8	8.4
12 000	12 257.1 ± 269.7	2.2	12 295.0 ± 321.5	2.6	12 335.1 ± 215.8	1.8	12 347.1 ± 570.1	4.6

表4 犬血浆中稳定性试验结果

Tab 4 Results of stability test of ³H-ctDNA in Beagle dog plasma

加入量(理论放射性强度),DPM	室温		冷藏		冻融(<i>n</i> =3)		长期	
	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{DPM}$	RSD, %
300	306.6 ± 6.8	2.2	311.3 ± 12.3	3.9	305.3 ± 15.6	5.1	298.0 ± 17.6	5.9
12 000	11 920.3 ± 261.4	2.2	11 917.0 ± 303.7	2.6	11 854.8 ± 285.5	2.4	11 787.1 ± 538.5	4.6

2.5 药动学研究

2.5.1 分组与给药。(1)取大鼠16只，随机分为高、中、低剂量(15.5、1.67 mg/kg)组，每组5只，尾静脉注射相应浓度的³H-小牛胸腺DNA溶液，中、高剂量组大鼠连续给药7 d，每日给药1次(第1、7天给予³H-小牛胸腺DNA溶液，其余时间给予未标记的小牛胸腺DNA)，低剂量组大鼠只单次给予³H-小牛胸腺DNA溶液。(2)取犬9只，随机分为高、中、低剂量(1.5、0.5、0.167 mg/kg)组，每组3只，前肢静脉注射相应浓度的³H-小牛胸腺DNA溶液，中剂量组犬连续给药7 d，每日1次，低、高剂量组犬仅单次给药。分别于第1、7天给药后的0.033、0.25、1、2、4、6、8、12、24 h从大鼠颈静脉插管取血和末次心脏穿刺取血，从犬前肢静脉丛取血，待用。

2.5.2 血浆样品的处理。采血前每只采血管内加入抗凝剂肝素钠，采血后立即轻轻晃动，4℃下3 000 r/min(离心半径1.5 cm)离心10 min分离血浆，除样品分析期间，所有样品收集后置于-20℃冰箱保存。测定前将血浆样品充分涡旋，加入³H液体闪烁液混合均匀后使用液闪计数仪测定。

2.5.3 结果。大鼠血药浓度-时间曲线见图1，犬血药浓度-时间曲线见图2。

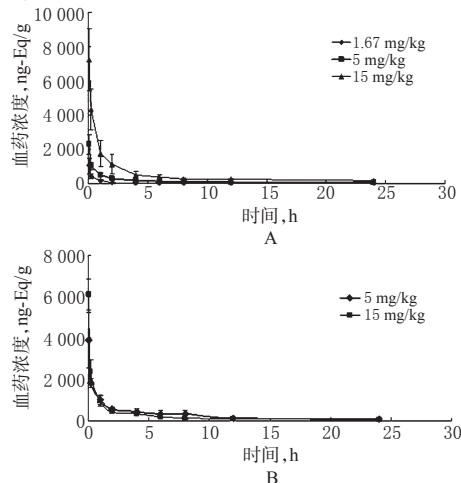


图1 大鼠血药浓度-时间曲线

A. 单次给药(第1天); B. 重复给药(第7天)

Fig 1 Total radioactive concentration-time curves of ³H-ctDNA in rat plasma

A. single dose (1st d); B. multiple dose (7th d)

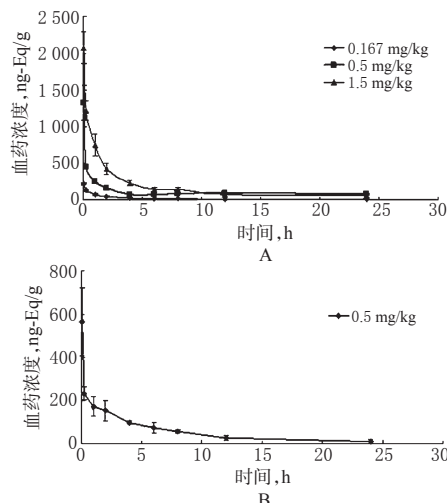


图2 犬血药浓度-时间曲线

A. 单次给药(第1天); B. 重复给药(第7天)

Fig 2 Total radioactive concentration-time curves of ³H-ctDNA in Beagle dog plasma

A. single dose (1st d); B. multiple dose (7th d)

根据大鼠和犬体内血药浓度，通过Version 5.3 WinNonlin软件计算，以非房室模型估算药动学参数，结果见表5、表6。

由表5、表6中 $t_{1/2}$ 可知，³H-小牛胸腺DNA在大鼠与Beagle犬体内单次给药和重复给药均可被快速消除，不存在蓄积现象。

3 讨论

常用的同位素标记方法主要有化学合成法、生物化学法与同位素交换法等，较常用的放射性同位素包括³H、¹⁴C、³⁵S、³²P、⁷⁶Br、¹²⁵I等^[4-5]。一般而言，氚标记法操作相对简单而且氚标化合物具有相对较高的比活度(SA, 单位质量的物质在单位时间内的衰变量)，因此本研究选用³H作为示踪的放射性核素对小牛胸腺DNA进行标记^[6-7]。

根据《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》的要求^[8]，本研究使用大鼠与Beagle犬两种动物进行实验，由于Beagle犬体型较大，³H标记样品合成困难且标记成本高，在Beagle犬药动学实验中每个剂量组共使用3只犬(2♂1♀)，同时采用的给药剂量以不影响分析测定的准确度为准，因此

表5 ³H-小牛胸腺DNA在大鼠体内的药动学参数(n=5)Tab 5 Pharmacokinetic parameters of ³H-ctDNA in rats(n=5)

剂量,mg/kg	给药频率	AUC _{0-24h} ,ng·Eq·h/g	AUC _{0-∞} ,ng·Eq·h/g	t _{1/2} ,h	MRT,h	CLz,(mg/kg)/(h·ng·Eq/g)	V _d ,(mg/kg)/(ng·Eq/g)
1.67	单次	727±202	755±211	6.8±1.76	2.86±0.53	0.002 4±0.000 8	0.010 3±0.006 1
5	单次	3 571±851	4 514±1 133	13±6.0	6±0.74	0.001 15±0.000 288	0.015 933±0.006 028
	重复	7 601±1 861	8 838±2 451	9±2.7	6.06±1.1	0.000 6±0.000 2	0.006 2±0.001 934
15	单次	11 742±2 245	16 601±2 623	21.4±5.08	5.67±0.47	0.000 9±0.000 2	0.018 8±0.005 4
	重复	5 706±1 009	7 424±2 205	16.0±10.13	5.02±0.73	0.002 1±0.000 5	0.029 2±0.012 9

表6 ³H-小牛胸腺DNA在犬体内的药动学参数(n=3)Tab 6 Pharmacokinetic parameters of ³H-ctDNA in Beagle dogs(n=3)

剂量,mg/kg	给药频率	AUC _{0-24h} ,ng·Eq·h/g	AUC _{0-∞} ,ng·Eq·h/g	t _{1/2} ,h	MRT,h	CLz,(mg/kg)/(h·ng·Eq/g)	V _d ,(mg/kg)/(ng·Eq/g)
0.167	单次	501±101	677±136	16.4±2.39	6.22±0.30	0.000 2±0.000 1	0.004 4±0.001 0
0.5	单次	2 719±139	3 863±396	14.0±1.76	9.36±0.50	0.000 1±0.000 0	0.002 6±0.000 1
	重复	3 073±200	5 639±890	20.6±6.62	11.10±0.62	0.000 1±0.000 0	0.002 6±0.000 3
1.5	单次	4 444±999	6 379±2 512	17.6±7.57	5.91±1.22	0.000 3±0.000 1	0.004 2±0.000 8

Beagle犬实验中使用的剂量比大鼠实验要低,由于犬剂量较低,所以其单次给药和重复给药的血药浓度存在一定差异,还需要进一步研究。

在小牛胸腺DNA实际使用过程中,可能由于患者的实际需要而进行多次血液透析,因此其有从透析装置上多次脱落进而进入体内的潜在可能性。所以本研究同时进行了重复多剂量考察,由t_{1/2}结果表明,小牛胸腺DNA在血浆中可被快速清除且与给药频率无关。需要指出的是,本研究计算所得的血药浓度(ng·Eq/g)是由检测到的血浆放射性强度(DPM)转化得到^[9],而由于小牛胸腺DNA结构复杂且难以进行准确的代谢物鉴定,在血浆中测到的放射性强度实际上是原形小牛胸腺DNA与其含放射性代谢物的放射性强度之和^[10-11],即药动学研究的测定对象是组成更加复杂的混合物体系而不仅是原形小牛胸腺DNA。

本研究建立了³H-小牛胸腺DNA在大鼠和Beagle犬血浆中的药动学分析方法,该法专属性强,线性范围良好,精密度高、回收率及稳定性均符合生物样品分析要求;药动学考察结果表明小牛胸腺DNA在体内可被快速消除,给药24h后在血药浓度均下降至很低水平。这一结果为小牛胸腺DNA提供了可靠的药动学信息,证明其作为载体材料,使用安全,不会带来潜在危险和严重副作用。

参考文献

- [1] Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, et al. Disposition, metabolism and mass balance of ¹⁴C apremilast following oral administration[J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(12): 1 063.
- [2] Gschwind HP, Glaenzel U, Waldmeier F, et al. Metabolism and disposition of the oral absorption enhancer ¹⁴C-radiolabeled 8-(N-2-hydroxy-5-chlorobenzoyl)-amino-caprylic acid (5-CNAC) in healthy postmenopausal women and supplementary investigations in vitro[J]. *Euro J Pharm Sci*, 2012, 47(1): 44.
- [3] 魏立强, 吕联煌, 林娟娟, 等. 氘标记的Bcl-2反义核酸(F951)在大鼠体内的药代动力学实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(1): 106.
- [4] Gu ZM, Fang XP, Feng H, et al. Application of radioisotopes in drug absorption, disposition, metabolism and excretion studies I. principles and detection methods[J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2010, 10(2): 11.
- [5] Fu P, Shen B, Zhao C, et al. Molecular imaging of MDM2 messenger RNA with ^{99m}Tc-labeled antisense oligonucleotides in experimental human breast cancer xenografts[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(11): 1 805.
- [6] Geary RS, Watanabe T, Truong L, et al. Pharmacokinetic properties of 2'-O-(2-methoxyethyl)-modified oligonucleotide analogs in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 296(3): 890.
- [7] Geary RS, Yu RZ, Watanabe T, et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor-α phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11): 1 419.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则[S]. 2005-03.
- [9] Gu ZM, Wu ZC, Lau YN, et al. Application of radioisotopes in drug absorption, disposition, metabolism and excretion studies and general metabolism related investigations-part II. practical aspects[J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2010, 10(2): 123.
- [10] Liolios CC, Fragogeorgi EA, Zikos C, et al. Structural modifications of ^{99m}Tc-labelled bombesin-like peptides for optimizing pharmacokinetics in prostate tumor targeting[J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 1.
- [11] Saatchi K, Gelder N, Gershkovich P, et al. Long-circulating non-toxic blood pool imaging agent based on hyperbranched polyglycerols[J]. *Int J Pharm*, 2012, 422(1/2): 418.

(收稿日期:2013-06-28 修回日期:2013-08-07)